

Title	限局性前立腺癌の局在診断における生検後MRI に対する 生検前MRI の優位性の検討
Author(s)	高橋, 正博; 堀口, 明男; 田崎, 新資; 黒田, 健司; 佐藤, 全伯; 朝隈, 純一; 瀬口, 健至; 早川, 正道; 伊藤, 敬一; 浅野, 友彦; 田村, 千春; 新本, 弘
Citation	泌尿器科紀要 (2013), 59(12): 769-773
Issue Date	2013-12
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/180131">http://hdl.handle.net/2433/180131</a>
Right	許諾条件により本文は2015-01-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 限局性前立腺癌の局在診断における 生検後 MRI に対する生検前 MRI の優位性の検討

高橋 正博<sup>1</sup>, 堀口 明男<sup>1</sup>, 田崎 新資<sup>1</sup>, 黒田 健司<sup>1</sup>  
佐藤 全伯<sup>1</sup>, 朝隈 純一<sup>1</sup>, 瀬口 健至<sup>1</sup>, 早川 正道<sup>1</sup>  
伊藤 敬一<sup>1</sup>, 浅野 友彦<sup>1</sup>, 田村 千春<sup>2</sup>, 新本 弘<sup>2</sup>

<sup>1</sup>防衛医科大学校泌尿器科学講座, <sup>2</sup>防衛医科大学校放射線医学講座

### THE DIAGNOSTIC VALUE OF PRE-BIOPSY MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR PRECISE DETECTION OF CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER COMPARED TO POST-BIOPSY SETTING

Masahiro TAKAHASHI<sup>1</sup>, Akio HORIGUCHI<sup>1</sup>, Shinsuke TASAKI<sup>1</sup>, Kenji KURODA<sup>1</sup>,  
Akinori SATO<sup>1</sup>, Junichi ASAKUMA<sup>1</sup>, Kenji SEGUCHI<sup>1</sup>, Masamichi HAYAKAWA<sup>1</sup>,  
Keiichi ITO<sup>1</sup>, Tomohiko ASANO<sup>1</sup>, Chiharu TAMURA<sup>2</sup> and Hiroshi SHINMOTO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, National Defense Medical College

<sup>2</sup>The Department of Radiology, National Defense Medical College

A total of 136 patients who underwent radical prostatectomy following histological diagnosis of prostate cancer by transrectal biopsy and 3-Tesla magnetic resonance imaging (MRI) were evaluated. MRI was performed on 26 patients before prostate biopsy (pre-biopsy group) and on 110 patients after prostate biopsy (post-biopsy group). We defined the largest tumor focus in a radical prostatectomy specimen as the index cancer. We compared the accuracy of MRI in detecting and localizing the index cancer in the groups. The sensitivity of detecting the index cancer by MRI was significantly ( $p=0.012$ ) higher in the pre-biopsy group (96.2%) than in the post-biopsy group (77.3%). The negative predictive value of extracapsular invasion was 84.6% in the pre-biopsy group and 80.7% in the post-biopsy group. The average interval between biopsy and MRI was 42.8 days. Artifacts due to post-biopsy hemorrhage were observed in 32 (29.1%) of the patients in the post-biopsy group. The sensitivity of detecting the index cancer by MRI was significantly ( $p=0.022$ ) higher in 78 patients without artifacts due to hemorrhage (83.3%) than in the 32 patients with artifacts due to hemorrhage (62.5%). Even if MRI is delayed until after prostate biopsy, the artifact due to hemorrhage markedly interferes with the accuracy of MRI. Although pre-biopsy MRI is more accurate than post-biopsy MRI, there are some problems to be solved, such as cost effectiveness and the detectability of low-malignant and small cancers.

(Hinyokika Kiyo 59 : 769-773, 2013)

**Key words :** Prostate cancer, MRI, Prostate biopsy

## 緒 言

前立腺癌は2008年の罹患数51,534人, 2011年の死亡者数10,823人で, とともに増加傾向であり, 今後も罹患率, 死亡者数ともに増加すると推測されている<sup>1)</sup>. PSA 検診の普及により, 特に臓器限局性前立腺癌が増加しており, 治療方法も多岐にわたることから, これまで以上に局在診断および病期診断の正確性が要求されてきている<sup>2)</sup>.

近年 MRI 検査は 3Tesla-MRI (3T MRI), dynamic 造影 MRI, 拡散強調画像の普及に伴い, 前立腺癌の被膜外浸潤や精嚢浸潤など, 局所進行病期の同定に有用性が報告されている<sup>3-5)</sup>. また, 神経血管束への浸

潤の評価にも有用性が報告されており, 神経温存の可否判定にも有用である<sup>6)</sup>. 従来 MRI は, 前立腺生検による組織学的診断が確定した症例を対象に行うことが多かったが<sup>7)</sup>, 最近は生検前 MRI を推奨する意見が散見される. 前立腺生検前の MRI 検査によるメリットとして, 出血によるアーチファクトの回避<sup>8)</sup>, 狙撃生検の可能性<sup>9)</sup>, MRI 精度の向上により MRI で腫瘍が指摘されなかった場合に不要な生検を回避できることがある. デメリットとしては, 生検適応症例のトリージングテストとして施行した場合のコストの問題が指摘されている<sup>8)</sup>.

今回, われわれは前立腺生検前, および生検後に前立腺 MRI を行った症例を対象に, MRI を施行するタ

イメージが前立腺癌の局在診断、病期診断における MRI の精度に与える影響をレトロスペクティブに検討した。

### 対 象 ・ 方 法

2007年7月から2011年11月までの期間に、当院で 3T MRI による前立腺 MRI 施行後に根治的前立腺全摘術を行った136例を対象とした。臨床病期は直腸診、経直腸的超音波検査、腹部骨盤 CT、骨シンチ (PSA 10 ng/ml 以上のみ)、前立腺 MRI で評価した。術前ホルモン療法、放射線治療を施行した症例は対象から除外した。生検は原則的に全例経直腸的に行い、採取本数は8~26本、採取本数の中央値は12本であった。生検前に MRI を行った26例を pre biopsy 群、生検後に MRI を行った110例を post biopsy 群と定義した。MRI を生検前、生検後のどちらに行うかは各症例の主治医が判断した。

使用した MRI 装置は Philips 社製 Achieva 3T で、T2 強調画像 (T2-weighted imaging : T2WI)、拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging ; DWI)、ガドリニウム造影剤による dynamic MRI を撮像した。DWI は b 値を 1,000 sec/mm<sup>2</sup> で撮像し、T2WI および DWI は 3.5 mm スライス厚で撮影した。2名の熟練した放射線科医が T2WI, DWI, e-ADC map (exponential apparent diffusion coefficient map)、dynamic MRI 所見から腫瘍径、局在、被膜外浸潤や精嚢浸潤の有無を評価した。Post biopsy 群については、出血によるアーチファクトの残存、アーチファクトの診断への影響についても評価した。T1強調画像での高信号域を出血として評価し、Barrett らの報告と同様に、hemorrhage exclusion sign として、(a) 辺縁域内で全周が高信号領域に囲まれた低信号領域、(b) 辺縁域内のびまん性で辺縁明瞭な高信号領域を挙げた<sup>10)</sup>。全割標本上で最大径を有する腫瘍を index cancer と定義し<sup>11)</sup>、病理組織切片上の index cancer の局在と MRI 所見の整合性、臨床病理学的パラメーターと MRI 所見との関連を chi-square test にて検討した。両群間の連続変数の比較は Mann-Whitney U test にて行った。統計学的解析には JMP 9® (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を使用した。本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て行った。

### 結 果

Pre biopsy 群、post biopsy 群の術前因子の比較を Table 1 に示す。両群間で手術前 PSA 値、T stage の分布、生検組織の Gleason score、生検コア数、生検陽性コア率に有意差を認めなかった。post biopsy 群における生検から MRI 撮影までの期間は平均42.8日であった。

**Table 1.** Patient preoperative characteristics

	Pre biopsy 群	Post biopsy 群	p 値
患者数	26	110	
PSA (ng/ml, SE)	10.73 (0.91)	8.97 (0.46)	0.8024
Clinical T stage			0.9326
T1c	17	75	
T2a-b	8	30	
T2c	1	5	
生検 Gleason score			0.396
6≥	7	50	
3+4	12	38	
4+3	5	16	
8≤	2	6	
平均生検コア数 (SE)	14.15 (0.78)	12.92 (0.38)	0.1552
平均陽性コア率 (% , SE)	27.76 (0.03)	21.97 (0.01)	0.0819
生検から MRI までの平均期間 (日)		42.87 (4.14)	

**Table 2.** Pathological parameters in pre- and post-biopsy groups

	Pre biopsy 群	Post biopsy 群	p 値
患者数	26	110	
全割標本 Gleason score			0.031
6≥	0	22	
3+4	19	54	
4+3	7	28	
8≤	0	6	
被膜外浸潤 (%)	5 (19.2)	26 (23.6)	0.168
精嚢浸潤 (%)	1 (3.8)	3 (2.7)	0.5266
平均腫瘍数 (SE)	2.19 (0.23)	2.29 (0.11)	0.6944
Index cancer 平均腫瘍径 (mm, SE)	18.15 (1.44)	17.63 (0.70)	0.7461
Index cancer 局在 (zone)			0.5042
PZ	22 (84.6)	93 (84.5)	
TZ-CZ	4 (15.4)	17 (15.5)	
Index cancer 局在 (direction)			0.8191
Ant	16 (61.5)	65 (59.1)	
Post	10 (38.5)	45 (40.9)	
神経線維周囲浸潤 (%)	21 (80.8)	82 (74.5)	0.5056
リンパ管浸潤 (%)	3 (11.5)	11 (10.0)	0.8164
血管浸潤 (%)	9 (34.6)	27 (24.5)	0.2952

前立腺全摘標本の病理学的因子の比較を Table 2 に示す。被膜外浸潤陽性率、精嚢浸潤陽性率、癌病巣数、index cancer の平均腫瘍径、腫瘍局在分布、神経線維周囲浸潤陽性率、リンパ管浸潤陽性率、脈管浸潤陽性率に有意差はなかったが、摘出標本 Gleason score

**Table 3.** Detectability in pre- and post-biopsy groups

	Pre biopsy	Post biopsy
MRI で認識可能	25	85
MRI で認識不可能	1	25
合計	26	110

**Table 4.** Pathological extracapsular invasion in the cases without extracapsular invasion on MRI

	Pre biopsy	Post biopsy
被膜外浸潤なし	22	84
被膜外浸潤あり	3	20
合計	25	104

6 以下の例は pre biopsy 群に比べて, post biopsy 群の方が有意に多かった (post biopsy 群22例/110例, pre biopsy 群0例/26例,  $p=0.031$ , Table 2). MRI による index cancer の術前検出能に関する感度は, pre biopsy 群が96.2% (25例/26例) で, post biopsy 群 (77.3%, 85例/110例) よりも有意に高かった ( $p=0.012$ , Table 3). MRI での被膜外浸潤の陰性的中率は, 有意差はなかったが, pre biopsy 群が84.6% (22例/25例), post biopsy 群が80.7% (84例/104例) で, pre biopsy 群の方が高い傾向であった (Table 4).

Post biopsy 群の29.1% (32例) において生検後出血によるアーチファクトの残存が認められた. 生検から MRI 撮影までの期間は, アーチファクトが認められなかった群では平均43.7日, 認められた群では平均41.0日で, 両群間に有意な関連は認められなかった ( $p=0.5769$ ). また, 生検後 MRI までの期間を, 28日をカットオフとして二層化して診断能を比較したが, 期間が長い群でも診断能が向上することはなかった ( $p=0.6323$ , Table 5).

アーチファクトが認められなかった78例において, MRI による index cancer の検出能に関する感度は

**Table 5.** Correlation between MRI detectability and interval between biopsy and MRI

生検と MRI の間隔	≤28日	>28日
MRI で認識可能	23	62
MRI で認識不可能	8	17

**Table 6.** Correlation between MRI detectability and post-biopsy bleeding

	出血の影響なし	出血の影響あり
MRI で認識可能	65	20
MRI で認識不可能	13	12
合計	78	32

**Table 7.** Correlation between pathological extracapsular invasion and post-biopsy bleeding in the cases without extracapsular invasion on MRI

	出血の影響なし	出血の影響あり
被膜外浸潤なし	59	25
被膜外浸潤あり	14	6
合計	73	31

83.3% (65例) であったのに対して, アーチファクトが認められた32例では62.5% (20例) と有意に低かった ( $p=0.022$ , Table 6).

Post biopsy 群において, MRI での被膜外浸潤の陰性的中率はアーチファクトを認めた群では80.6% (25例) であったのに対してアーチファクトを認めなかった群では80.8% (59例) と有意差は認めなかった ( $p=0.3133$ , Table 7).

## 考 察

近年, MRI は前立腺癌の検出, 病期決定に重要な役割を果たしている. 従来, MRI は前立腺生検による組織学的診断が確定した症例に対して病期診断の目的で行うことが多かったが, 出血によるアーチファクトの回避<sup>8)</sup>, 狙撃生検の可能性<sup>9)</sup>, MRI 精度の向上により不要な生検を回避できること<sup>8)</sup>, などから生検前 MRI を推奨する意見が散見される. しかし, 具体的に生検前 MRI と生検後 MRI の比較をした報告はない. 今回, われわれは前立腺生検前, および生検後に前立腺 MRI を行った症例を対象に前立腺摘出標本を比較し, MRI を施行するタイミングが MRI の精度に与える影響を検討した.

前立腺生検後の出血は T2 強調画像で低信号域として描出され, 腫瘍との鑑別が困難であり画像診断の妨げになる. また出血によるアーチファクトは拡散強調画像での評価を困難にする場合がある. Girouin らは前立腺生検から MRI 施行まで, これまで推奨されてきた3週間をあげた場合, 14.1% (130/920) の病巣で出血の影響を受けたと報告している<sup>12)</sup>. また, White らは前立腺生検から21日未満に MRI を施行した群では81% (21/26), 21日以上群では49% (23/27) で出血巣が確認され, 正確な病期診断ができたのは21日未満群で46%, 21日以上群では83%であったとしている<sup>13)</sup>. また, 出血によるアーチファクトが吸収されるためには2~4カ月を要するとの報告もある<sup>8)</sup>. われわれの検討においては, 生検後平均42.8日と3週間以上の期間において MRI を施行したものの, 29.1%の症例で出血の影響を認めた. また, 生検から MRI 施行までの期間とアーチファクト残存の有無に有意な関連は認めなかった. 生検から十分な時間



をおいても、MRI の診断精度に少なからず悪影響を与えるといえる。このような背景は生検前 MRI を推奨する大きな理由になっている。

生検前 MRI に関する報告として、Villers らは24例の症例について、前立腺生検前 dynamic contrast enhanced MRI (DCE MRI) 所見と前立腺摘出標本を比較検討している<sup>14)</sup>。56個の全腫瘍を対象とした場合、MRI の感度55.4%、陽性的中率88.6%、0.5 cc 以上の腫瘍を対象とした場合、感度90%、陽性的中率77%であったと報告している<sup>14)</sup>。また、Nishida らは116例の症例について、前立腺生検前 MRI と前立腺摘出標本を比較検討し、MRI の感度56.9% (66/116) で、そのうち index cancer の割合は74.2% (49/66) であったと報告している<sup>9)</sup>。われわれの検討では pre biopsy 群の感度は96.2%と比較的良好な結果であった。その理由として、MRI 所見で前立腺癌が疑われなかった症例の中に生検を回避した症例があったことによる selection bias が考えられる。生検前 MRI は出血によるアーチファクトを避け、より正確な局在診断が可能になることから、トリアージテストとして用いられる可能性がある。しかし、その場合に小径、低悪性度例が見逃される可能性が指摘されている<sup>14, 15)</sup>。116例の前立腺癌患者を評価した Nishida らの報告によると、MRI で index cancer を正確に検出できなかった67例 (57.8%) の Gleason score は6以下、7、8以上がそれぞれ20例 (29.9%)、44例 (65.7%)、3例 (4.5%) で、正確に検出できた49例 (42.2%) ではそれぞれ3例 (6.1%)、28例 (57.1%)、18例 (36.7%) であり、正確に検出できなかった群の方が Gleason score が低かったとしている<sup>9)</sup>。また、正確に検出できなかった67例中の17例 (14.7%) の患者では検出された病変が index cancer とは異なっており、その際検出された小病変は index cancer よりも Gleason score が高かったとしている<sup>9)</sup>。また、Zakian らは MR spectroscopic imaging での前立腺癌検出率は56%で、Gleason score 3+3 の症例に限ると44%、Gleason score 4+4 以上の症例に限ると89%の検出率であったと報告しており、高悪性度癌の方が MRI で検出されやすいことを示唆している<sup>15)</sup>。高悪性度癌で MRI の検出能が高い要因として、Schlemmer らは早期からの造影効果を報告しており<sup>16)</sup>、Yoshimitsu らは % tumor volume が大きい傾向があること、ADC value が低い傾向があることを挙げている<sup>17)</sup>。また、Ikonen らは高悪性度癌ほど、T2 signal intensity が低い傾向があるとしている<sup>18)</sup>。腫瘍サイズに関しては Villers らは TRUS や MRI で検出できる病変の限界を 0.2 cc (直径 7 mm) としており、小径腫瘍の検出能の限界を示唆している<sup>14)</sup>。

このように生検前 MRI は診断の正確性を向上で

きるが、医療コストの増加も考慮しなければならない。われわれの施設では生検前 MRI を保険適応として施行しているが、地域によっては保険が適応されない場合もあるものと推察される。MRI は造影検査を含めた場合、30,000円以上する高価な検査であり、患者の負担、医療費の増加を伴う。海外での報告では、不要な前立腺生検や治療の減少により MRI 施行のコストを解消できるとするものもあるが<sup>8)</sup>、MRI の結果によって生検を回避するには、スクリーニング検査としての精度向上が必須である。また、MRI の施行を外科的手術の適応になる症例に限定して行うなどの対策が必要となるだろう。

本研究にはいくつかの問題点がある。第一に症例数、特に生検前症例数が少ない点である。第二に、観察期間中に前立腺癌を疑い、MRI を施行した症例の中には MRI で癌を積極的に疑う病巣がなかったために、生検を回避した症例が認められたことによる selection bias が否めないことである。Pre biopsy 群に前立腺全摘標本 Gleason score 6 以下の症例が1例も認められなかった原因は、前述のように MRI の結果で生検を回避した症例の中に、Gleason score 6 以下の前立腺癌が含まれていた可能性が否定できない。生検後の出血によるアーチファクトは生検後に時間をおいても MRI 診断精度に悪影響を与える。一方、生検前 MRI はトリアージテストとして用いた場合に小径、低悪性度例を見逃す可能性もあり、コストの問題もある。様々な側面からの検討が必要であると考えられた。

## 結 語

生検後の出血によるアーチファクトは長期間にわたって MRI の診断精度に悪影響を与える。MRI 診断精度は生検前 MRI の方が高いが、コスト面での問題や、トリアージテストとして行った場合の低悪性度癌検出能の問題など、クリアすべき問題が存在する。

## 文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター
- 2) 波多野浩士, 津田 恭, 川村憲彦, ほか: 前立腺癌の局在診断における MRI 拡散強調像の有用性の検討—前立腺全摘標本との比較—. 日泌尿会誌 **101**: 603-608, 2010
- 3) 佐倉雄馬, 三品睦輝, 増井仁彦, ほか: PSA グレーゾーン症例における前立腺針生検前 MRI 撮影の有用性に関する検討. 泌尿紀要 **57**: 545-549, 2011
- 4) Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, et al.: Prostate cancer staging: should MR imaging be used?—a decision analytic approach—. Radiology **215**: 445-451, 2000

- 5) Heenan SD : Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer P D* **7** : 282-288, 2004
- 6) Hricak H, Wang L, Wei DC, et al. : The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* **100** : 2655-2663, 2004
- 7) Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, et al. : Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* **56** : 23-29, 2003
- 8) Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, et al. : Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy ? *Nat Rev Clin Oncol* **6** : 197-206, 2009
- 9) Nishida S, Kinoshita H, Mishima T, et al. : Prostate cancer detection by prebiopsy 3.0-Tesla magnetic resonance imaging. *Int J Urol* **18** : 653-658, 2011
- 10) Barrett T, Vargas HA, Akin O, et al. : Value of the hemorrhage exclusion sign on T1-weighted prostate MR images for the detection of prostate cancer. *Radiology* **263** : 751-757, 2012
- 11) Mizuno R, Nakashima J, Mukai M, et al. : Maximum tumor diameter is a simple and valuable index associated with the local extent of disease in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* **13** : 951-955, 2006
- 12) Girouin N, Mège-Lechevallier F, Tonina Senes A, et al. : Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria : is it reasonable ? *Eur Radiol* **17** : 1498-1509, 2007
- 13) White S, Hricak H, Forstner R, et al. : Prostate cancer : effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* **195** : 385-390, 1995
- 14) Villers A, Puech P, Mouton D, et al. : Dynamic contrast enhanced, imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume : correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol* **176** : 2432-2437, 2006
- 15) Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. : Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* **234** : 804-814, 2005
- 16) Schlemmer HP, Merkle J and Grobholz R : Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens ? *Eur Radiol* **14** : 309-317, 2004
- 17) Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, et al. : Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma : correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging* **27** : 132-139, 2008
- 18) Ikonen S, Kärkkäinen P, Kivisaari L, et al. : Magnetic resonance imaging of prostatic cancer : does detection vary between high and low Gleason score tumors ? *Prostate* **43** : 43-48, 2000

(Received on June 4, 2013)  
 (Accepted on September 3, 2013)